

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Maryla Kocowska, Piotr Jankowski

Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Statyny – u jakich pacjentów i w jakich dawkach?

Statins – in which patients and in what doses?

Streszczenie

Statyny to grupa leków hipolipemizujących, których korzystne efekty stosowania wykraczają poza bezpośredni mechanizm obniżania stężenia cholesterolu. Wskazaniem do stosowania statyn są różne postaci dyslipidemii. Cel terapeutyczny w zakresie obniżania frakcji LDL cholesterolu zależy od profilu klinicznego pacjenta. Lecząc statynami, należy mieć na uwadze możliwe działania niepożądane, głównie dotyczące mięśni oraz funkcji wątroby, pamiętając jednocześnie, że sytuacje, w których definitywnie należy takie leczenie przerwać, są dość rzadkie. W poniższym artykule przedstawiono obowiązujące zasady diagnostyki dyslipidemii, wskazania do włączenia leczenia statyną, cele terapeutyczne oraz wskazówki postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Słowa kluczowe

statyny, ryzyko sercowo-naczyniowe, hipercholesterolemia

Abstract

Statins are a group of lipid-lowering agents, but positive effects of their administration are wider than the direct mechanism of decreasing cholesterol concentration. Indications for statin use are different types of dyslipidemias. The therapeutic target in LDL cholesterol concentration reduction depends on the patient's clinical profile. During statin therapy it is important to be aware of its possible side effects, mostly muscular and hepatic. Nevertheless, situations in which cessation of statin administration is needed are rather rare. Current principles of dyslipidemia diagnosis, indications for statin use, lipid concentration goals and advice on how to proceed in the case of side effects are mentioned in the article.

Key words

statins, cardiovascular risk, hypercholesterolemia

Przypadek

Mężczyzna, 58 lat, pozostający pod opieką lekarza POZ od 2003 r. Leczony regularnie z powodu nadciśnienia tętniczego, które aktualnie jest dobrze kontrolowane. Ponadto z wywiadem nieprawidłowej tolerancji glukozy, dyslipidemii, przewlekłej choroby nerek w stadium 2. (eGFR 87 ml/min/1,72 m²), a także chorobą niedokrwieną serca, po angioplastyce prawej tętnicy wieńcowej w 2003 r., gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej w 2011 r. oraz z okluzją gałęzi okalającej. Przewlekłe przyjmował: kwas acetylosalicylowy 75 mg, bisoprolol 5 mg, irbesartan 300 mg, doksazosynę 2 mg wieczorem, lacydypinę 2 mg wieczorem, klonidynę 2 × 150 µg, eplerenon 50 mg, furosemid 40 mg, potas, ezetymib 10 mg rano, allopurynol 2 × 100 mg, pantoprazol 20 mg. Z uwagi na bóle mięśni występujące podczas leczenia simwastatyną oraz fibratem w leczeniu dyslipidemii stosowano wyłącznie ezetymib.

Pacjent zgłosił się z prośbą o wykonanie badań kontrolnych zaleconych podczas niedawnej hospitalizacji. Około 2 tygodnie przed aktualną wizytą doznał ostrego zawału serca bez uniesienia odcinka ST i był leczony inwazyjnie na oddziale kardiologii – wykonano angioplastykę prawej tętnicy wieńcowej z odessaniem skrzepliny i implantacją dwóch stentów powlekanych lekiem antymitotycznym. Podczas pobytu w szpitalu, mimo wywiadu mialgii, w ostrej fazie zawału do leczenia włączono atorwastatynę w dawce 40 mg oraz zmodyfikowano leczenie hipotensyjne.

Poziom kinazy kreatynowej podczas pobytu (ostra faza zawału serca) 654 U/l, następnie 457 U/l (norma 20–200 U/l); aktywność AIAT wynosiła wyjściowo 59 U/l, następnie 40 U/l (norma 5–33 U/l). Lipidogram przy przyjęciu: cholesterol całkowity 4,3 mmol/l, cholesterol HDL 1,22 mmol/l, cholesterol LDL 2,6 mmol/l, triglicerydy 1,18 mmol/l.

Przy wypisie zalecono następujące leki: kwas acetylosalicylowy 75 mg, tikagrelor 2 × 90 mg, bisoprolol 2,5 mg, peryndopryl 10 mg, torasemid 10 mg, potas, atorwastatyna 40 mg wieczorem, pantoprazol 20 mg, allopurynol 300 mg. Zalecono również kontrolę poziomu kinazy kreatynowej po 7 dniach od wypisu oraz lipidogramu po 8 tygodniach. Ustalono termin konsultacji kardiologicznej na ok. 5 tygodni po wypisie oraz termin rozpoczęcia rehabilitacji w trybie ambulatoryjnym.

Czy słusznie włączono do leczenia statynę? Jakie są cele terapeutyczne u tego chorego?

O statynach słów kilka

Statyny to grupa kompetytywnych inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA (HMG-CoA) o znanym działaniu hipolipemizującym, wywołująca też szereg pozytywnych efektów niewynikających bezpośrednio z obniżania poziomu cholesterolu, m.in. regresję blaszek miażdżycowych. Efekt hipolipemizujący statyn wynika po pierwsze z hamowania syntezy cholesterolu, po drugie ze zwiększenia obrotu receptora dla lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL) w hepatocytach, a poprzez zwiększenie wydzielania apolipoproteiny B i redukcję „regeneracji” HMG-CoA – redukcję lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL). Wykazują też zwykle niewielki pozytywny wpływ na stężenie cholesterolu HDL (*high density lipoprotein cholesterol* – HDL-C) oraz obniżający na triglicerydy. Podstawowym wskazaniem do stosowania statyn jest hipercholesterolemia prosta i mieszana, stosuje się je również w przypadku rodzinnej hiperlipidemii mieszanej, hipercholesterolemii rodzinnej (w tym u dzieci). Głównym celem profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych jest zmniejszanie stężenia cholesterolu LDL (LDL-C). Wśród działań niepożądanych statyn najczęstsze są te dotyczące mięśni, tj. bóle mięśniowe (mialgia) i rhabdmioliza [nasilony ból, martwica mięśni z towarzyszącym znacznym, co najmniej 10-krotnym wzrostem aktywności kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK), mioglobinuria mogąca prowadzić do niewydolności nerek, a nawet zgonu]. Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas stosowania statyn jest niskie (do wzrostu poziomu aminotransferaz dochodzi najczęściej w pierwszych 3 miesiącach stosowania). Zmianę leczenia sugeruje się w przypadku stwierdzenia i potwierdzenia ponad 3-krotnego przekroczenia górnej granicy normy dla aminotransferazy alaninowej (AIAT). W obu przypadkach, po przejściowym odstawieniu, należy rozważyć możliwość kontynuowania terapii statyną, ale powinno się spróbować zastosować inny preparat (zwłaszcza prawastatynę lub rosuvastatynę w przypadku problemów mięśniowych), zmniejszyć dawkę dobową lub zalecić rzadsze niż codzienne przyjmowanie preparatu. Większość pacjentów dobrze toleruje zmodyfikowaną terapię, a korzyści są wymierne, bo u osób, które zaprzestały stosowania statyn, potwierdzono wyższe 4-letnie ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu lub zgonu. Zaleca się badanie aktywności CK i AIAT przed włączeniem leczenia statyną. Następnie aktywność CK należy oceniać u osób z grup ryzyka miopatii (starszych, z wywia-

dem bólów mięśniowych, leczonych innymi lekami wchodzącymi w interakcje ze statynami), a poziom AIAT sprawdzić po ok. 8–12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki. Rutynowa, regularna kontrola wspomnianych parametrów u wszystkich leczonych statynami nie jest zalecana. Mimo wielu korzystnych efektów stosowania statyn okazuje się, że nieznacznie zwiększają one ryzyko wystąpienia cukrzycy (zwłaszcza u osób starszych, z nadwagą, insulinoopornością, stosujących silne statyny w dużych dawkach), a u pacjentów z już rozpoznanymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pogarszają stopień jej wyrównania. Trzeba podkreślić, że korzyści wynikające ze stosowania statyn mierzone np. wydłużeniem życia zdecydowanie przeważają, także u pacjentów z cukrzycą, nad potencjalnie niekorzystnym wpływem tych leków na metabolizm glukozy.

W celu uniknięcia interakcji statyn z innymi lekami należy dobrać odpowiedni preparat, mając na uwadze różny sposób ich metabolizowania. Przykładowo, jeśli pacjent stosuje inne leki będące silnymi inhibitarami cytochromu CYP3A4, należy zastosować fluwastatynę, rosuwastatynę, pitawastatynę (nieдоступna w Polsce) lub prawastatynę. W przypadku chorych w immunosupresji leczonych cyklosporyną zalecana jest prawastatyna. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy unikać stosowania simwastatyny w dawce większej niż 20 mg. Gdy wskazana jest złożona terapia zaburzeń lipidowych, statynę należy łączyć z fenofibratem, a unikać jednoczesnego stosowania gemfibrozilu (zwiększone ryzyko miopatii). Wśród pacjentów przyjmujących dabigatran, z uwagi na zwiększenie ryzyka krwawienia, powinno się unikać stosowania lowastatyny i simwastatyny. Nie należy stosować statyn u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Poza korzystnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy statyny zmniejszają ryzyko rozwoju demencji i spowalniają jej progresję oraz zmniejszają ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej.

Kogo badać?

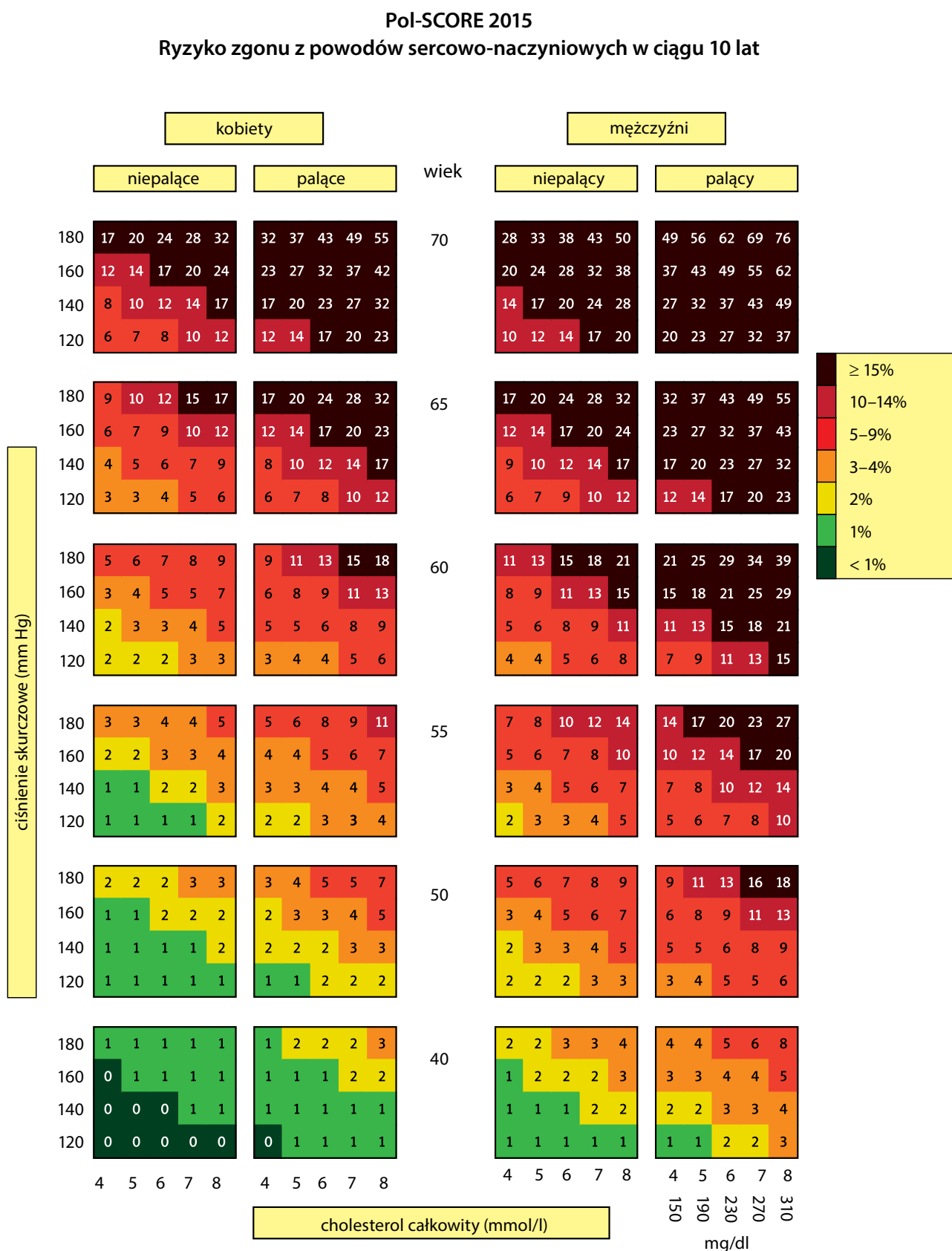
Okresową ocenę lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL-C i LDL-C, triglicerydów) należy wykonywać u osób z jawną chorobą sercowo-naczyniową, przejawami miażdżycy w badaniach obrazowych (np. blaszki miażdżycowe lub pogrubiały kompleks *intima-media* w ultrasonografii tętnic szyjnych), z obecnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (np. u osób palących papierosy albo z nadwagą), w tym u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i/lub cukrzycą podczas ciąży,

u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, przewlekłymi chorobami autoimmunologicznymi (łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy), z objawami hipercholesterolemii (również u osób młodych, gdyż możliwe jest występowanie monogenowej rodzinnej hipercholesterolemii). Przesiewowe badanie lipidogramu należy też wykonać u mężczyzn co najmniej 40-letnich i kobiet 50-letnich bądź po menopauzie, a także u członków rodzin osób z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi lub przedwczesną manifestacją choroby sercowo-naczyniowej. Dla celów przesiewowych oznaczenie lipidogramu nie musi być wykonywane na czczo, aczkolwiek poziom triglicerydów może być wyższy po posiłku, a u pacjentów z cukrzycą po posiłku może dojść do obniżenia stężenia LDL-C. Najważniejsza klinicznie jest ocena frakcji LDL-C. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC) przed włączeniem leczenia hipolipemizującego należy ocenić stężenie HDL-C.

Kogo leczyć?

Wskazania do leczenia dyslipidemii można ustalić po ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. W tym celu powinno się używać kart lub kalkulatorów PolSCORE 2015 (ryc. 1). W tym systemie, szacując 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, uwzględnia się płeć, wiek, palenie tytoniu, poziom skurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenie cholesterolu całkowitego. Kart PolSCORE (a także SCORE) nie stosuje się w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego m.in. u osób z chorobą niedokrwienną serca, po udarze mózgu, z cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek czy bardzo dużym nasileniem poszczególnych czynników ryzyka. W wymienionych przypadkach pacjentów należy kwalifikować do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 1). Jakkolwiek skale nie określają ściśle konieczności włączania konkretnych preparatów do leczenia, to jednak mogą stanowić argument za rozpoczęciem terapii czy bardziej intensywnego poradnictwa u osób uważanych za zdrowe, z pozornie niskim ryzykiem. Dzięki możliwości oszacowania ryzyka względnego czy tzw. wieku serca skale te pozwalają też w obrazowy sposób zachęcić pacjenta do modyfikacji stylu życia czy wytrwałości w stosowaniu się do zaleceń lekarskich.

Decyzja o włączeniu leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii zależy od ryzyka oszacowanego wg systemu PolSCORE oraz stężenia



Rycina 1. Tablice Pol-SCORE 2015 [7]. Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat

Tabela 1. Kategorie ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego [1]

Kategoria ryzyka	Definicja
ryzyko bardzo duże	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana choroba układu krążenia o podłożu miażdżycowym: przebyty ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa albo niedokrwienie mięśnia sercowego stwierdzone za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych • cukrzyca z uszkodzeniami narządowymi (np. mikroalbuminuria) lub co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka • przewlekła choroba nerek z GFR < 30 ml/min/1,73 m² • ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat obliczone na podstawie algorytmu SCORE ≥ 10%
ryzyko duże	<ul style="list-style-type: none"> • jeden czynnik ryzyka o znacznym nasileniu (np. ciśnienie tętnicze ≥ 180/110 mm Hg lub rodzinna hipercholesterolemia) • cukrzyca bez uszkodzeń narządowych (np. mikroalbuminuria) i bez innych czynników ryzyka • przewlekła choroba nerek z GFR 30–59 ml/min/1,73 m² • ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat obliczone na podstawie algorytmu SCORE 5–10%
ryzyko umiarkowane	ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat obliczone na podstawie algorytmu SCORE 1–5%
ryzyko niskie	ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat obliczone na podstawie algorytmu SCORE < 1%

LDL-C. Co ważne, włączenie farmakoterapii nie zwalnia z obowiązku wprowadzenia zmiany stylu życia nastawionej na osiągnięcie celów terapeutycznych. Obligatoryjnie leczenia farmakologicznego dyslipidemii wymagają pacjenci z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i stężeniem LDL-C ≥ 2,6 mmol/l (100 mg/dl) oraz bardzo dużym ryzykiem i stężeniem LDL-C ≥ 1,8 mmol/l (70 mg/dl). W wybranych przypadkach (tj. u pacjentów bardzo dużego ryzyka) farmakoterapię włącza się nawet, jeśli stężenie LDL-C jest mniejsze niż 1,8 mmol/l, a także po wstępnej niezadowolającej próbie modyfikacji stylu życia u osób z dużym ryzykiem i stężeniem LDL-C między 1,8 a 2,6 mmol/l, u osób z umiarkowanym ryzykiem i stężeniem LDL-C > 2,6 mmol/l oraz małym ryzykiem i stężeniem LDL-C co najmniej 4,9 mmol/l (190 mg/dl).

W przypadku osób starszych terapia jest podobna jak w innych grupach wiekowych, ale leczenie należy rozpoczynać od małej dawki statyny w celu zmniejszenia ryzyka występowania działań niepożądanych. Następnie (po 4–12 tygodniach) powinno się skontrolować stężenie cholesterolu i ewentualnie zmodyfikować dawki leków aż do osiągnięcia celów terapeutycznych. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i GFR < 60 ml/min/1,72 m², ale niewymagający dializ powinni otrzymywać statynę. W grupie chorych dializowanych leczenie statyną jest konieczne u osób z chorobą sercowo-naczyniową, a może być kontynuowane u pozostałych osób, jeśli rozpoczęto podawanie statyny przed wprowadzeniem dializ. Pacjenci po przeszczepieniu nerki mogą być leczeni statyną z zachowaniem

ostrożności z powodu możliwych interakcji z lekami immunosupresyjnymi.

Jak leczyć?

Jak wspomniano, terapia dyslipidemii polega nie tylko na wdrożeniu farmakoterapii. Nieodłącznym elementem leczenia jest modyfikacja stylu życia (m.in. modyfikacja diety oraz zwiększenie aktywności fizycznej). Z uwagi na rozległość zagadnienia leczenie nefarmakologiczne nie zostanie jednak poruszone w tej publikacji. Celem poszerzenia wiedzy na ten temat odsyłamy czytelnika do piśmiennictwa (np. wytyczne ESC dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych 2016).

Obniżenie stężenia LDL-C zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe bez względu na sposób, w jaki je osiągnięto. Nie wykazano też, aby obniżenie stężenia LDL-C poniżej jakiegoś poziomu zwiększało ryzyko sercowo-naczyniowe albo ryzyko występowania istotnych działań niepożądanych.

Podstawowe cele terapeutyczne różnią się w zależności od grupy ryzyka, w jakiej znajduje się pacjent. Przedstawiono je w tabeli 2.

Docelowe stężenie cholesterolu nie-HDL, jako dodatkowy cel terapeutyczny, jest o 0,8 mmol/l (30 mg/dl) wyższe niż docelowe stężenie LDL-C. Mimo że wyższe stężenie HDL-C ma korzystną wartość prognostyczną, a triglicerydów negatywną, żaden z tych parametrów nie stanowi celu terapeutycznego. Nie wykazano, aby farmakologiczne podwyższanie stężenia cholesterolu frakcji HDL wiązało się z poprawą rokowania. Skuteczność obniżania stężenia LDL-C zależy od rodzaju statyny

Tabela 2. Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL [1, 2, 6]

Kategoria ryzyka	Wyjściowe stężenie cholesterolu LDL	Docelowe stężenie cholesterolu LDL
ryzyko niskie		< 3,0 mmol/l (115 mg/dl)
ryzyko umiarkowane		< 3,0 mmol/l (115 mg/dl)
ryzyko duże	> 5,1 mmol/l (200 mg/dl)	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
	2,6–5,1 mmol/l (100–200 mg/dl)	zmniejszenie stężenia o co najmniej 50%
ryzyko bardzo duże	> 3,5 mmol/l (135 mg/dl)	< 1,8 mmol/l (70 mg/dl)
	1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl)	zmniejszenie stężenia o co najmniej 50%

Tabela 3. Zestawienie dawek poszczególnych statyn w zależności od oczekiwanego zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL [5]

Zmniejszenie LDL (%)	Atorwastatyna	Fluwastatyna	Lowastatyna	Prawastatyna	Rosuwastatyna	Simwastatyna
10–20	–	20 mg	10 mg	10 mg	–	5 mg
20–30	–	40 mg	20 mg	20 mg	–	10 mg
30–40	10 mg	80 mg	40 mg	40 mg	5 mg	20 mg
40–45	20 mg	–	80 mg	80 mg	5–10 mg	40 mg
45–50	40 mg	–	–	–	10–20 mg	80 mg
50–55	80 mg	–	–	–	20 mg	–
> 55	–	–	–	–	40 mg	–

oraz zastosowanej dawki. Zazwyczaj lepsze wyniki leczenia osiąga się, wybierając silniejszą statynę, niż podwajając dawkę aktualnie stosowanej. Statyną o najsilniejszym działaniu jest obecnie rosuwastatyna, po niej atorwastatyna – w maksymalnych stosowanych dawkach mają potencjał obniżenia stężenia cholesterolu o ok. 50–60%. Najniższa dawka atorwastatyny (10 mg) jest w przybliżeniu równoważna maksymalnej fluwastatyny i lowastatyny (80 mg) lub simwastatynie w dawce 20 mg na dobę, powodując ok. 35-procentowe obniżenie stężenia LDL-C. Tak zwane silne statyny (atorwastatyna, rosuwastatyna i pitawastatyna) mają silnie wyrażone działanie obniżające stężenie triglicerydów.

Komentarz do przypadku

W opisanym przypadku podjęto słuszną, zgodną z zaleceniami decyzję o włączeniu statyny w ostrej fazie zawału serca pomimo wywiadu mialgii. Pacjentom z ostrym zespołem wieńcowym powinno się podać statynę w 1.–4. dobie hospitalizacji. Eksperci wskazują, że w większości przypadków powinna to być dawka maksymalna. Jednak u niektórych pacjentów, np. w bardzo podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, podejrzeniem nietolerancji statyn w wywiadzie, należy początkowo zastosować lek w dawce średniej lub nawet małej. Zaplanowano kontrolę ambulatoryjną lipidogramu za 8 tygodni z celem obniżenia LDL-C > 50% wartości wyjściowej (< 1,3 mmol/l). Rutynowa kontrola aktywności ALAT ani CK nie jest zalecana.

Piśmiennictwo

- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Prev Cardiol 2016; 23: NP1-NP96.
- Banach M, Jankowski P, Józwiak J i wsp. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. Arch Med Sci 2017; 13: 1-45.
- Jankowski P, Czarnecka D, Wolfshaut-Wolak R i wsp. Secondary prevention of coronary artery disease in contemporary clinical practice. Cardiol J 2015; 22: 219-226.
- Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. UpToDate; Updated Nov 15, 2017.
- Sobień B, Kopeć G, Podolec P. Statyny. W: Podolec P (red.). Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki. Tom 2. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. Kardiologia 2016; 74: 1234-1318.
- Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P i wsp. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. Kardiologia 2015; 73: 958-961.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Piotr Jankowski
Instytut Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Kopernika 17
31-501 Kraków
tel.: +48 12 424 73 00
faks: +48 12 424 73 20
e-mail: piotrjankowski@interia.pl